

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

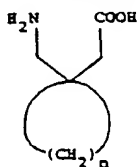


㉙ Anmelder:  
Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

㉚ Erfinder:  
Augart, Helmut; Gebhardt, Uwe, Dr., 7808  
Waldkirch, DE; Herrmann, Wolfgang, Dr., 7802  
Merzhausen, DE

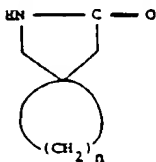
㉛ Lactamfreie cyclische Aminosäuren

Cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII



(VII),

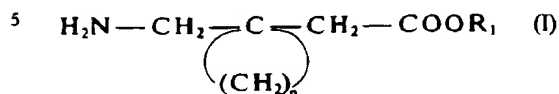
in welcher n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten, und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der allgemeinen Formel VIII



(VIII),

in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, von weniger als 0,5 Gew.-% aufweisen.

Aus der DE-OS 24 60 891 sind cyclische Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I

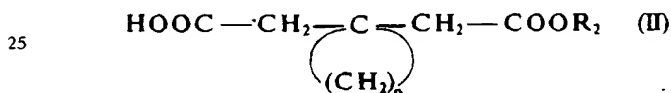


in welcher  $\text{R}_1$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und  $n$  die Zahlen 4 bis 6 bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze bekannt. Sie weisen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften auf.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen zeichnen sich eine außerordentlich geringe Toxizität aus. Im Tierversuch wurde ein bemerkenswerter Schutzeffekt gegen den durch Thiosemicarbazid induzierten Krampf und gegen den Cardiazolkrampf gefunden. Die Verbindungen sind zur Therapie bestimmter zerebraler Erkrankungen geeignet. So eignen sie sich zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, von Schwindelanfällen, der Hypokinese und von Schädeltraumen, und bewirken eine Verbesserung der zerebralen Funktionen. Sie stellen deshalb auch besonders wirksame Geriatrika dar.

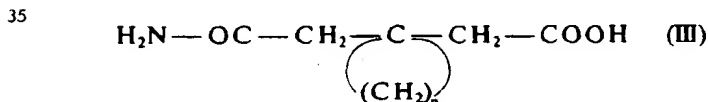
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



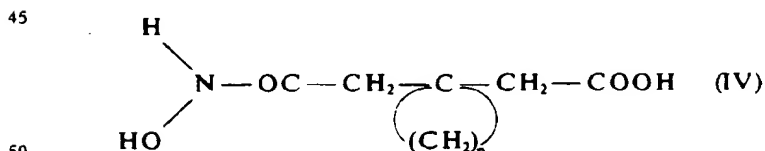
in welcher  $\text{R}_2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und  $n$  die oben genannte Bedeutung hat, über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat, dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder

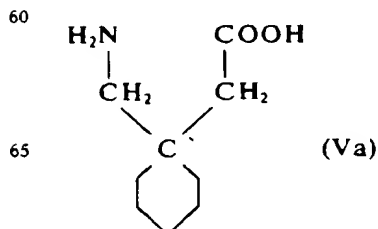
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher  $n$  die oben genannte Bedeutung hat,

dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschließend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester bzw. durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Als besonders potenter Wirkstoff hat sich die Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin) der Formel Va

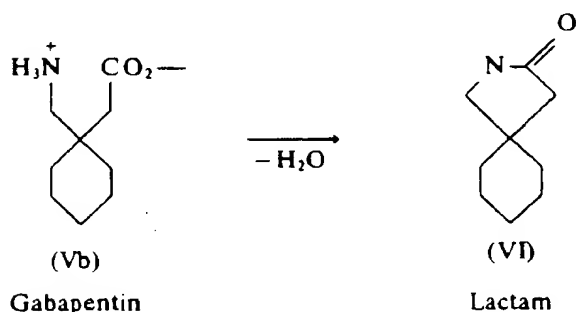


erwiesen. Gabapentin weist strukturell eine gewisse Verwandtschaft zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) auf, die jedoch nicht in der Lage ist, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Gabapentin besitzt diesen Nachteil nicht und stellt somit ein hochwirksames Anticonvulsivum mit außerordentlich geringer Toxizität dar (Drugs of the Future, 11/6 (1986) S. 518–519).

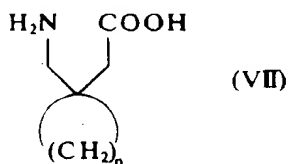
Andererseits haben sich bei der Herstellung und Lagerung der Verbindungen der Formel (I), in denen R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, bisher nur teilweise beherrschbare Probleme gezeigt, die der Entwicklung brauchbarer Darreichungsformen im Wege standen. Zunächst wurde bei der Anwendung der verschiedenen möglichen Herstellungsverfahren festgestellt, daß die erhaltenen Verbindungen ohne ersichtlichen Grund erhebliche Abweichungen im Reinheitsgrad aufwiesen. Durch spezielle, zusätzliche Reinigungsschritte konnte dieses Problem scheinbar zunächst gemeistert werden. Dann zeigte sich jedoch bei Untersuchungen der Langzeitstabilität, daß auch sehr reine Verbindungen (I) mit fortschreitender Lagerung sehr unterschiedliche Stabilitäten aufwiesen. Wiederum war es nicht möglich, eine behebbare Ursache für die mangelhafte Stabilität zu ermitteln, da diese offensichtlich von zunächst unbekannten Bedingungen abhing. Erst eine lange Reihe systematischer Untersuchungen führte zu einer Lösung des Problems, stabile Wirkstoffe und Zubereitungsformen der Verbindungen (I) bereitzustellen.

In der Annahme, das Hydrochlorid von Gabapentin sei die geeignetste Wirkstoffform, weil Salze und insbesondere Hydrochloride in aller Regel eine besonders gute Stabilität und eine gute Löslichkeit erwarten lassen, ging man zunächst vom Gabapentin-Hydrochlorid aus. Aber es mußte festgestellt werden, daß dieses in pharmazeutischen Zubereitungen zum Teil noch instabiler war, als die freie Aminosäure.

Nach der Reaktionsfolge

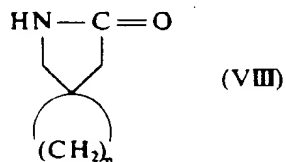


bildet Gabapentin in analoger Weise wie die übrigen Verbindungen der Formel VII



in welcher n die Zahlen 4 bis 6, bevorzugt 5 bedeuten, das Lactam VI.

Lactame der allgemeinen Formel VIII



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, bilden sich jedoch nicht nur bei der Herstellung, sondern überraschend auch bei der Lagerung. Der Ablauf dieser in fester Phase und unter trockenen Lagerungsbedingungen unerwarteten Reaktion führte durch das bei der Cyclisierung freiwerdende Wasser zusätzlich zu Problemen für die Stabilität trockener Arzneiformen, wie z. B. Tabletten und Kapseln, die unter Feuchtigkeit zum Verkleben bzw. zum Erweichen neigen.

Versuche, den Lactamgehalt des eingesetzten Wirkstoffs von vornherein möglichst niedrig zu halten, führten bei der Herstellung wie bei der Lagerung der Wirksubstanz sowohl in reiner Form als auch in fertigen Zubereitungen zu weiteren zunächst nicht lösaren Problemen, weil sich herausstellte, daß die erwähnte Cyclisierungsreaktion überraschend auch im alkalischen Bereich auftrat.

Anders als die reinen Wirksubstanzen der Formel (I) weisen die Lactame eine gewisse Toxizität auf, und müssen daher soweit möglich vermieden werden. Während z. B. Gabapentin eine Toxizität (LD<sub>50</sub>, Maus) von mehr als 8000 mg/kg aufweist, wurde für das entsprechende Lactam VI eine solche von 300 mg/kg ermittelt. Es

ist demnach zu fordern, daß diese Verunreinigungen und das potentielle Entstehen solcher Zersetzungsprodukte bei der Lagerung pharmazeutischer Zubereitungen aus Sicherheitsgründen auf ein Minimum reduziert werden.

Bei der Untersuchung fertiger Arzneiformen stellte sich schließlich weiter erschwerend heraus, daß Ursache für die Lactambildung offenbar auch katalytische Effekte von Hilfsstoffen sind, die ebenfalls keiner erkennbaren Logik folgen. Um zu ergründen, welche Hilfsstoffe die Lactambildung fördern, mußten daher langwierige Reihenversuche angestellt werden. Diese ergaben zum Beispiel, daß Poloxamer NF sich völlig neutral verhält und, bei alleiniger Anwesenheit, die Stabilität des Wirkstoffs Gabapentin nicht beeinträchtigt, während bei der Verwendung von Polyethylenglycol (PEG) in erheblichem Umfang Cyclisierung zum Lactam auftritt.

Folgende Hilfsstoffe vermindern beispielsweise die Stabilität der Verbindungen I und sollten bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen vermieden werden:

Modifizierte Maisstärke, Croscarmellose-Na, Glycerin-Behensäureester, Methacrylsäurecopolymere (Typ A und C), Anionenaustauscher und Polyethylenglykol 4000 – 20 000.

Folgende Hilfsstoffe haben hingegen keinen merklichen Einfluß auf die Stabilität der Verbindungen I:

Hydroxypropyl-methyl-cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Crospovidon, Poloxamer 407, Poloxamer 188, Stärkelykolat-Na, Copolyvidon, Maisstärke, Cyclodextrin, Lactose, Talkum, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Copolymer aus Dimethylaminomethacrylsäure und neutralem Methacrylsäureester sowie Kationenaustauscher.

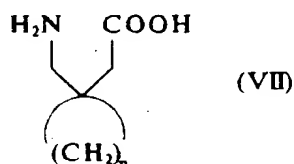
Es sind, um die als zulässig erachtete Obergrenze von 0,5% (Gew.) Gabapentin-Lactam (bezogen auf Gabapentin) nicht zu überschreiten, und um die Lagerfähigkeit sowohl des Wirkstoffs als auch entsprechender pharmazeutischer Zubereitungsformen sicherzustellen, folgende Maßnahmen einzuhalten:

1) Die Wirkstoffe der Formel I müssen durch geeignete Maßnahmen als hochreine, nicht derivierte freie Aminosäuren, zum Beispiel aus dem entsprechenden Hydrochlorid durch Ionenaustausch, hergestellt werden. Dabei sollte der Anteil an verbleibenden Hydrochlorid-Beimengungen 20 ppm nicht überschreiten. Entsprechendes gilt auch für andere Mineralsäuren.

2) Es muß im Falle von pharmazeutischen Zubereitungen durch eine gezielte Auswahl von Hilfsstoffen jede Katalyse der Lactambildung unterbunden werden.

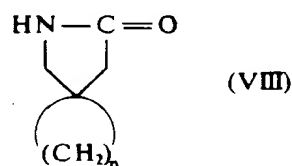
3) Es muß durch Kontrollen sichergestellt werden, daß die obigen Bedingungen erfüllt sind. Dies ist in der Regel der Fall, wenn die Lactambildung unter den allgemein für Arzneimittel geltenden Lagerbedingungen innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr nach der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen oder der Wirkstoffe um nicht mehr als 0,2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% (bezogen auf den reinen Wirkstoff), zunimmt.

Die Erfindung betrifft daher cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII



in welcher n die Zahlen 4 bis 6, bevorzugt 5, bedeuten

und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der Formel VIII



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, von weniger als 0,5 Gew.-% aufweisen.

Weiterhin betrifft die Erfindung cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an wenigstens einer Verbindung der Formel VII, welche die genannten Kriterien aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Lactam der Formel VIII bei 25°C und einer Luftfeuchtigkeit von 50% während 1 Jahres nach der Herstellung um nicht mehr als 0,2 Gew.-% (bezogen auf den Wirkstoff) zunimmt.

Beispiele

Beispiel 1

1-(Aminomethyl)cyclohexan-essigsäure · Hydrochlorid

22,3 Liter Wasser und 22,3 Liter konzentrierter Salzsäure werden in einem T100-Reaktor gemischt und 6,41 kg Gabapentin-Lactam unter Rühren zugegeben. Die gebildete klare braune Lösung wird anschließend bei 108°C 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird sich selbst überlassen bis es auf 28°C gekühlt ist. Das dabei ausgefallene weiße Präzipitat wird durch Zugabe weiterer 40 Liter Wasser wieder gelöst. Zur Entfernung noch ungelösten Lactams wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 30 Liter Dichlormethan extrahiert. Die schwach gelbe wäßrige Phase wird in einem Vakuum-Evaporator (QVF 100L) zur Trockene eingedampft. Zum Schluß beträgt die Temperatur bei 133 Pa 80°C. Die nahezu trockene Kristallmasse wird mit 12,8 Liter Aceton aufgerührt und abgemischt. Dann wird sie mit 2 Liter Aceton gewaschen und 4 Stunden bei 60°C getrocknet. Die Ausbeute beträgt ca. 60%.

## Beispiel 2

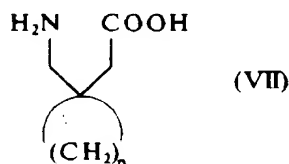
### 1-(Aminomethyl)cyclohexan-essigsäure

Eine 3 m lange und 200 mm weite Chromatographiesäule wird mit 50 Liter Ionenaustauscherharz (IRA 68) gefüllt. Das Harz wird mit einer Lösung von (14 Liter) konzentriertem wäßrigen Ammoniak in 300 Liter demineralisiertem Wasser regeneriert und anschließend mit 150 Liter demineralisiertem Wasser gewaschen. Sobald das Eluat pH 6,8 erreicht und kein Chlorid mehr nachweisbar ist, wird eine Lösung von 8,67 kg (40,8 Mol) 1-Aminomethyl-1-cyclohexan-essigsäure · hydrochlorid in 43 Liter demineralisiertem Wasser in die Säule gegeben. Die freie Aminosäure wird mit demineralisiertem Wasser (1,5 Liter/Minute) eluiert und in 15 Fraktionen von 15 Litern aufgefangen. Die kombinierten Fraktionen werden bei 6,65 KPa und bei höchstens 45°C eingedampft. Der weiße feste Rückstand wird in 20 Liter Methanol gegeben, am Rückfluß erhitzt, filtriert und auf -10°C gekühlt. Das dabei auskristallisierte Produkt wird zentrifugiert, mit 10 Liter kaltem Methanol gewaschen und 17 Stunden bei 30 – 40°C getrocknet.

Man erhält 4,9 kg (71% d.Th.) reine 1-(Aminomethyl)cyclohexanessigsäure vom Fp. 165°C. Weitere 0,8 kg lassen sich durch Aufarbeitung der Mutterlaugen gewinnen.

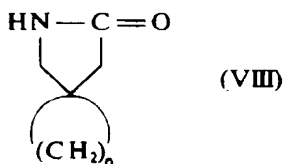
## Patentansprüche

### 1. Cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII



in welcher n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten

und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der allgemeinen Formel VIII



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, von weniger als 0,5 Gew.-% aufweisen.

2. Cyclische Aminosäuren und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n die Zahl 5 bedeutet.

3. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Crospovidon, Poloxamer 407, Poloxamer 188, Stärkeglykolat-Na, Lactose, Copolyvidon, Maisstärke, Cyclodextrin, Talkum, Ethylcellulose, Hydroxypropyl-cellulose NF, Copolymer aus Dimethylaminomethacrylsäure, neutralem Methacrylsäureester und Kationenaustauscher als Hilfsstoffe enthalten.

4. Verfahren zur Herstellung einer lactamfreien cyclischen Aminosäure nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VII enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel VII, oder eine Verbindung der Formel VIII allein, mit halbkonzentrierter Mineralsäure bis zur praktisch quantitativen Öffnung des Lactamrings der Formel VIII hydrolysiert und das so erhaltene Reaktionsprodukt praktisch quantitativ von den Anionen der eingesetzten Mineralsäure befreit und anschließend gewünschtenfalls mittels die Lactambildung nicht katalysierenden pharmakologisch verträglichen Hilfsstoffen in pharmazeutische Zubereitungen überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mineralsäure Salzsäure ist und daß zur

Entfernung von deren Anionen ein Ionenaustauscher eingesetzt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoffe des Anspruchs 3 verwendet werden.

5

10

15

20

25

30

35

~~THIS PAGE BLANK (USPTO)~~

40

45

50

55

60

65